

DOCKET NO.: 268422US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Motonori KIDOKORO, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/12408

INTERNATIONAL FILING DATE: September 29, 2003

FOR: PANTETHINE-CONTAINING PARTICULATE

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

COUNTRY
Japan

APPLICATION NO
2002-286286

DAY/MONTH/YEAR
30 September 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/12408.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Corwin P. Umbach, Ph.D.
Registration No. 40,211

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

2005

PCT/JP 03/12408

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

23.10.03

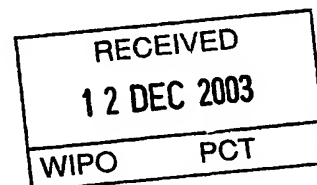
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 9月30日
Date of Application:

出願番号 特願2002-286286
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-286286]

出願人 第一製薬株式会社
Applicant(s):

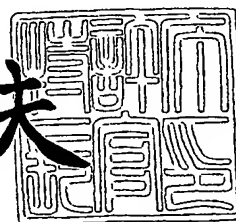


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3097830

【書類名】 特許願

【整理番号】 I02093001A

【提出日】 平成14年 9月30日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 A61K 9/14

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県榛原郡金谷町金谷河原 5 8 8 第一製薬株式会社
静岡県工場内

【氏名】 木所 資典

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県榛原郡金谷町金谷河原 5 8 8 第一製薬株式会社
静岡県工場内

【氏名】 堤 泰寛

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県榛原郡金谷町金谷河原 5 8 8 第一製薬株式会社
静岡県工場内

【氏名】 奈田 光正

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 パンテチン含有粒状物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 パンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを含有する粒状物であって、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースの含有量が、パンテチン 1 重量部に対する吸着能が 0.6 以上となるように製した粒状物。

【請求項 2】 吸着能が 0.6 以上 0.7 以下である請求項 1 記載の粒状物。

【請求項 3】 実質的にパンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを含有する粒状物。

【請求項 4】 パンテチンの含有量が粒状物に対して、50 w/w% 以上含有するものである請求項 1～3 いずれか 1 項記載の粒状物。

【請求項 5】 パンテチンの含有量が粒状物に対して、50～60 w/w% 以上含有するものである請求項 1～3 いずれか 1 項記載の粒状物。

【請求項 6】 平均粒子径が 120～280 μm である請求項 1～5 いずれか 1 項記載の粒状物。

【請求項 7】 請求項 1～6 いずれか 1 項記載の粒状物を含む固形製剤。

【請求項 8】 剤形が、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤である請求項 7 記載の固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、パンテチンを含有する粒状物に関する。

【0002】

【従来の技術】

パンテチンは、パントテン酸欠乏症の予防および治療、消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦などのパントテン酸の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給、高脂血症、弛緩性便秘、ストレプトマイシンおよびカナマイシンによる副作用の予防および治療、急・慢性湿疹、血液疾患の血小板数およ

び出血傾向の改善のうち、パントテン酸の欠乏または代謝障害が関与すると推定される場合に用いられる有用な薬物である。

【0003】

パンテチンは常温で無定形粉末であるが、吸湿性が高いため、粉末状態を保つことができず、粘性の液体として提供され、日本薬局方においては、パンテチンは80%のパンテチンを含む水溶液として収載されている。薬物の固形製剤化においては、一般に薬物を粉末状態とすることが望ましく、パンテチンの粉末化技術については、種々研究されている。例えば、液体のパンテチンを粉末化するために、少量の共晶点の高いアミノ酸または糖類グリシン、 α -アラニン、乳糖、マンニット、デキストランの存在下、パンテチンを凍結乾燥する方法（特開昭50-88215号公報）やパンテチン水溶液を凍結し、この凍結物を粉碎した後、乾燥する方法（特開昭55-38344号公報）が知られている。

また、パンテチンの固形製剤化としては、パンテチンをカプセルに充填し、カプセル剤としたり、大量のデンプン類等と共に混合して散剤等とするなどの試みがなされている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上述のような煩雑な凍結（乾燥）操作を必要とせずに製造でき、また、流動性に優れ、ブロッキング等の障害がなく、取り扱いに優れた粒子径を有し、保存安定性の良好なパンテチンを含む粒状物を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、①パンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを含有する粒状物であって、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースの含有量が、パンテチン1重量部に対する吸着能が0.6以上となるように製した粒状物、②吸着能が0.6以上0.7以下である上記①記載の粒状物、③実質的にパンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを含有する粒状物、④パンテチンの含有量が粒状物に対して、50w/w%以上含有するものである上記①～③のいずれかに記載の粒状物、⑤パンテチンの含有量が粒状物に対して、50～60w/w

%以上含有するものである上記①～③のいずれかに記載の粒状物、⑥平均粒子径が $120\sim 280\mu\text{m}$ である上記①～⑤のいずれかに記載の粒状物、⑦上記①～⑥のいずれかに記載の粒状物を含む固形製剤および⑧剤形が、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤である上記⑦記載の固形製剤に関する。

【0006】

【発明の実施の形態】

パンテチンは、一般に液体として入手できるものであり、本発明において、パンテチンを含む粒状物を製造する方法としては、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースに、パンテチンを適当な濃度で含む溶液を加え、攪拌し、パンテチンを軽質無水ケイ酸および結晶セルロースに吸着させた後、乾燥させる方法を挙げることができる。

【0007】

具体的には、適当な濃度（例えば、約 $60\sim 80\text{w/w}\%$ ）のパンテチン溶液をそのまま、または適当量の水、アルコールまたは含水アルコールを用いて適当な濃度に希釈した溶液を、流動層造粒機、転動流動層造粒機または攪拌造粒機等の造粒機内で、軽質無水ケイ酸および／または結晶セルロースに噴霧または滴下した後、乾燥することにより、パンテチンを含む粒状物を製することができる。また、軽質無水ケイ酸および／または結晶セルロースの一部を適当な濃度のパンテチン溶液または水、アルコール、含水アルコールで希釈した溶液中に分散させた後、この分散液を造粒機内で軽質無水ケイ酸および／または結晶セルロースの残余に噴霧または添加した後、乾燥することによっても、パンテチンを含む造粒物を製することができる。後者の方法は、造粒機内に投入可能な量以上の軽質無水ケイ酸および／または結晶セルロースを添加することができ、パンテチンを含む粒状物を効率的に製することが可能である。パンテチンは吸湿性が高いため、造粒物中の水分含量を減らすことが好ましく、具体的には、 2.0% 以下とすることが好ましく、 1.5% 以下とすることがさらに好ましい。

【0008】

得られた粒状物は、適当な目開きを有する篩を用いて篩下し、分級することにより、所望の粒子径の粒状物（散剤、細粒剤、顆粒剤等）とすることができる。

本発明においては、取り扱いの優れた平均粒子径が $120\sim 280\mu\text{m}$ のものを容易に得ることができる。

【0009】

本発明は、パンテチン1重量部に対して、吸着能が0.6以上、より好ましくは、0.6以上0.7以下となるように、粒状物中の軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを粒状物中に含ませるものである。吸着能とは、後記試験例1で求めたパンテチン100mgを吸着するのに要する重量に基づき算出される係数を意味し、軽質無水ケイ酸（アエロジル200；日本アエロジル（株）製）の必要重量である66mgを吸着能1として算出したものを意味する。例えば、結晶セルロース（アビセルPH-101；旭化成（株）製）は、パンテチン100mgを吸着するのに要する重量が181mgであるので、このものの吸着能は0.36（ $=66\text{ (mg)}\div 181\text{ (mg)}$ ）と算出される。

後記実施例の処方6として示した、パンテチンと軽質無水ケイ酸の2成分で製した粒状物は、パンテチン1重量部に対して、軽質無水ケイ酸の吸着能は0.67であり、本発明で特定する吸着能の範囲内に含まれるが、この粒状物は保存安定性に欠け、好ましいものではない（後記試験例3参照）。一方、パンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースの3成分で製した粒状物は、保存安定性にも優れた好ましいものである。

【0010】

本発明において用いられる結晶セルロースとしては、例えば、アビセルPH-101、PH-102、PH-301、PH-302などのアビセルシリーズ、セオラスKG-801などセオラスシリーズのもの（いずれも旭化成（株）製）などの市販品を挙げることができる。また、軽質無水ケイ酸としては、アエロジル200などのアエロジルシリーズ（日本アエロジル（株）製）、カープレックスBS-304、BS-306、BS-304N、CS-500、FPS-500などのカープレックスシリーズ（塩野義製薬（株）製）などの市販品を挙げることができる。

【0011】

粒状物を投与するにあたっては、粒状物中のパンテチンの含有量が多いほど、

固形製剤の投与量を少なくすることができ、コンプライアンスを確保する上でも有利である。本発明においては、パンテチンを50w/w%以上、より好ましくは50～60w/w%含有するものが好ましい。

【0012】

本発明においては、パンテチンに対して優れた吸着能を有する成分として、軽質無水ケイ酸の代わりとして、ケイ酸カルシウム、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸マグネシウムナトリウム、天然ケイ酸アルミニウム、重質無水ケイ酸、二酸化ケイ素等のケイ素化合物を挙げることができる。これらは、軽質無水ケイ酸の全部または一部として使用することができる。また、結晶セルロースの代わりとして、結晶セルロースの全部または一部を粉末セルロースに代えてもよい。

【0013】

本発明において得られた粒状物は、固形製剤として有用なものであり、このまま製剤（散剤、細粒剤、顆粒剤）としてもよいが、さらに所望により、適当な製剤添加物（矯味剤、コーティング剤等）を用いて製剤化してもよい。また、公知の製剤化技術にしたがって、本発明の粒状物を用いて錠剤やカプセル剤等にしてもよい。

以下に、試験例および実施例を挙げて本発明を説明する。

【0014】

【実施例】

試験例1 パンテチンの吸着量の測定

表1の成分各々5gとパンテチン液（58%）を乳鉢で練合後、その一部をとり15mmφの単発打錠機用杵臼で10mm/分の杵の移動速度で粉体層がほぼ均一になる程度の軽い圧力（約50kg）で約1分間成形した。成形後、上杵を取り外し、代わりに成形体の中央に6mmφの単発打錠機用杵を置き、10mm/分の杵の移動速度で加圧した。杵が成形体に侵入する時の応力を万能試験機（ストログラフC；（株）東洋精機製作所）を用いて記録した。得られた進入時の応力－ひずみ曲線から立ち上がりの直線部分の勾配ΔSを侵入強度と定義し、こ

れを粉体の塑性変形のしやすさの指標とした。パンテチンの液量を変化させた際に侵入強度が急激に変化する点を可塑限界量として、パンテチン 100 mg を吸着するのに必要な重量を表 1 に示した。

【0015】

【表 1】

成分	商品名	パンテチン 100 mg を吸着するのに必要な量 (mg)
軽質無水ケイ酸	アエロジル 200	66
結晶セルロース	アビセル PH-101	181
結晶セルロース	アビセル PH-102	172

【0016】

実施例 1 パンテチン含有粒状物の製造

パンテチンを 60 w/w% 含む水溶液 3.333 kg (パンテチンとして 2 kg)、精製水 800 ml および 99% 未変性エタノール 320 ml を混合し、さらに精製水を追加して全量を 4 l として、結合液を調製した。表 2 に示す量を流動造粒乾燥機に投入し、吸気温度 80℃ で 3 分間混合した後、結合液を噴霧して造粒した。噴霧終了後、得られた粒状物の水分が 1.0% 以下 (メトラー水分計、80℃、1 d/30 s、5 g) になるまで乾燥し、粒状物を得た。

【0017】

【表 2】

成分	処方量 (mg)					
	処方 1	処方 2	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6
パンテチン水溶液 (パンテチンとして)	333 (200)	333 (200)	333 (200)	333 (200)	333 (200)	333 (200)
軽質無水ケイ酸	139.64	120	110	110	120	133
結晶セルロース	24	43.6	53.6	23	80	—
合計	363.64	363.64	363.64	333	400	333
パンテチン含量(%)	55	55	55	60	50	60
吸着能	0.74	0.68	0.65	0.59	0.74	0.67

【0018】

試験例 2 物性評価

実施例 1 で得た粒状物について、以下の試験を行った。結果を表 3 に示した。

(1) 平均粒子径の測定

目開きの異なる篩を用いて粒度分布を得た後、対数正規分布より平均粒子径 (μm) を算出した。

(2) 安息角、崩潰角の測定

パウダーテスターを用いて安息角 ($^{\circ}$)、崩潰角 ($^{\circ}$) を測定した。崩潰角とは、安息角を形成した粉体層に衝撃を加えることにより新たに形成した粉体層の角度であり、安息角と崩潰角の差 (差角) が大きいほど流動性が良好である。

【0019】

【表 3】

	処方 1	処方 2	処方 3	処方 4	処方 5	処方 6
平均粒子径 (μm)	111	144	151	292	130	120
安息角 ($^{\circ}$)	35	35	36	37	36	33
崩潰角 ($^{\circ}$)	13	15	15	19	19	12
差角 ($^{\circ}$)	22	20	21	18	17	21
吸着能	0.74	0.68	0.65	0.59	0.74	0.67

【0020】

表 3 から明らかなように、実施例 1 で得た粒状物はそれぞれ良好な流動性を示した。中でも、処方 1、2、3 および 6 の粒状物は優れた流動性を示した。

【0021】

試験例 3 安定性評価

パンテチン含有粒状物の経時安定性を評価するために、実施例 1 で得た粒状物（処方 1、2 および 6）の製造直後およびアルミニウム包装、50℃、1ヶ月保存後の含量および分解物量を液体クロマトグラフ法により測定した。結果を表 4 に示した。

・操作条件

検出器：紫外吸光光度計。

カラム：内径約 4 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル充填。

カラム温度：40℃付近の一定温度。

移動相：pH 3.5 リン酸塩緩衝液／アセトニトリル混液（6：1）。

流量：パンテチンの保持時間が約 13 分になるように調整。

【0022】

【表 4】

	処方 1		処方 2		処方 6	
	含量 (%)	分解物 (%)	含量 (%)	分解物 (%)	含量 (%)	分解物 (%)
イニシャル	96.9	100	97.7	100	98.0	100
50℃、AL 袋、1M	93.9	256	97.0	173	94.2	265
吸着能	0.74		0.68		0.67	

【0023】

表 4 から明らかなように、50℃、1ヶ月保存後の安定性は、パンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースの3成分を含み、吸着能が0.68である処方2の粒状物が一番優れていた。

【0024】

試験例 4 振動試験

実施例 1 で得た処方 2 の粒状物をファイバードラムに格納し、試験台上に固定し、垂直振動 2.0 G（加速度）を 200 分行い、さらに水平振動 0.8 G を 200 分行った後、垂直振動 0.75 G で 100 分間振動を与えた。振動試験後の粒状物には、ブロッキングは認められなかった。

【0025】

実施例 2 パンテチン含有錠剤の製造

実施例 1 で得た処方 2 の粒状物に、ステアリン酸マグネシウムを錠剤重量（パンテチン含有量が 200 mg/錠）に対して 1% 混合し、9.5 mm ϕ 、7.5 mm R の杵を用いて打錠し、錠剤を得た。

【0026】

【発明の効果】

本発明によれば、効率的にパンテチンを含有する粒状物を得ることができる。
また、流動性に優れ、ブロッキング等の障害がなく、取り扱いに優れた粒子径を
有し、保存安定性の良好なパンテチンを含む粒状物を提供することができる。

【書類名】

要約書

【要約】

【課題】

パンテチンを含有する粒状物を煩雑な操作をすることなく製造することができ、流動性に優れ、ブロッキング等の障害がなく、取り扱いに優れた粒子径を有し、保存安定性の良好なパンテチンを含む粒状物を提供すること。

【解決手段】

パンテチン、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースを含有する粒状物であって、軽質無水ケイ酸および結晶セルロースの含有量が、パンテチン 1 重量部に対する吸着能が 0.6 以上となるように製した粒状物。

特願 2 0 0 2 - 2 8 6 2 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号

氏 名

第一製薬株式会社